

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Glukagoni - unohdettu haimahormoni

Koistinen, Heikki

2018

---

Koistinen , H 2018 , ' Glukagoni - unohdettu haimahormoni ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 ,  
Nro 21 , Sivut 2103-2110 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14584> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/306626>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Heikki Koistinen

## Glukagoni – unohdettu haimahormoni

Glukagoni on haiman alfasolujen erittämä hormoni, joka toimii insuliinin vastavaikuttajahormonina. Tätä ominaisuutta käytetään hyväksi hypoglykemiaan ensiavussa. Koska glukagonipitoisuudet ovat kaikkien tunnettujen diabetesmuotojen yhteydessä suurentuneet, glukagonipitoisuutta tai sen vaikutusta vähentävät molekyylit ovat olleet lääkekehityksen kohteena. Glukoosipitoisuuden säätelyn lisäksi glukagonilla on lukuisia vaikutuksia muun muassa rasva-aineenvaihduntaan, energiankulutukseen ja kylläisyyteen. Uutena lääkekehityksen linjana ovat useisiin suolistopeptidien reseptoreihin vaikuttavat moniagonistit, sillä esimerkiksi yhdistämällä glukagonireseptoriagonismi glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) ja mahan inhibitorisen polypeptidin (GIP) reseptorien agonismiin on prekliinisissä tutkimuksissa saavutettu erittäin lupaavia metabolisia vaikutuksia. Tämän lääkeryhmän valmisteet vaikuttavat erittäin lupaavilta lihavuuden ja tyypin 2 diabeteksen uusilta hoitomuodoilta.

**G**lukagoni löydettiin vuonna 1923 hyperglykemiaa aiheuttavana tekijänä haiman insuliiniuutteissa. Itsenäiseksi hormoniksi se tunnistettiin vuonna 1959, kun kehitettiin radioimmunoanalyysi glukagonipitoisuuksien mittaamiseksi. Tämä oli merkittävä edistysaskel, joka mahdollisti glukagonipitoisuuksien tutkimisen niin fysiologisten kuin patofysiologistenkin tilojen yhteydessä. Glukagonivasta-aineen kanssa ristiin reagoivia peptidejä löydettiin 1960-luvun lopulla, ja samalla todettiin, että haimaperäinen glukagonipitoisuus laski suun kautta otetun glukoosin jälkeen. Havainto glukagonin esimuodon, preproglukagonin ilmentymisestä haiman lisäksi myös suolistossa johti 1980-luvun alussa glukagoninkaltaisten suolistopeptidien GLP-1:n ja GLP-2:n löytymiseen ([KUVA 1](#)) (1).

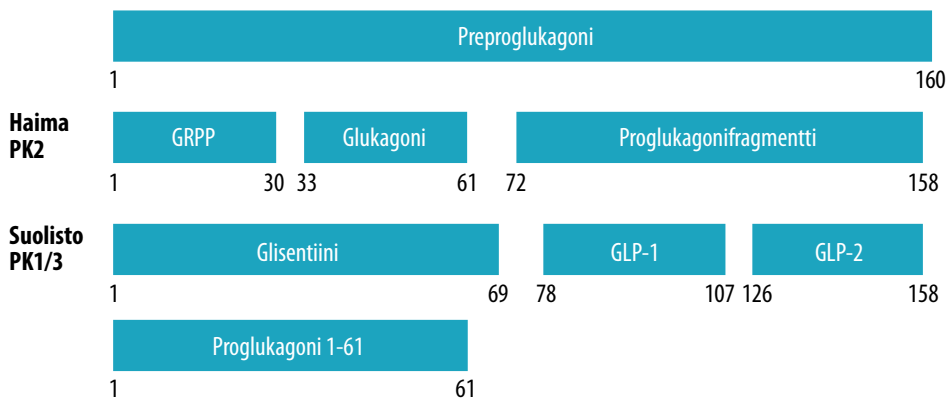
### Glukagonin fysiologiaa

Glukagoni erittyy pääasiassa haiman alfasoluisista. Se aiheuttaa hyperglykemiaa lisäämällä maksassa glykokeenin hajotusta eli glykogenolyyysiä, ja toisaalta se lisää glukoneogeneesiä ([KUVA 2](#)). Tämä on merkittävä hypoglykemialta suojaava mekanismi, ja pieni glukoosipitoisuus stimuloi

suoraan glukagonineritystä. Insuliini ja suuri glukoosipitoisuus taas estävät glukagonineritystä (2).

Plasman glukagonipitoisuus on suurentunut kaikissa diabetesmuodoissa. Plasman glukagonipitoisuutta pienentävät tai sen vaikutusta estävät lääkkeet helpottavat hyperglykemiaa, ja glukagoniin vaikuttavat interventiot ovat olleet vilkkaan tutkimuksen kohteena (1,3,4).

Glukoosiaineenvaihdunnan lisäksi glukagonilla on perustavanlaatuisia vaikutuksia rasva-aineenvaihduntaan ([KUVA 2](#)). Glukagoni lisää lipolyyysiä, rasvahappojen hapettumista ja ke-toaineiden muodostumista eli ketogeneesiä. Se lisää lämmöntuotantoa eli termogeneesiä sekä energiankulutusta (2,3). Sentraalisella glukagoni-infuusiolla mediobasaaliseen hypotalamukseen on glukagonin perifeeriselle vaikutukselle vastakkainen vaikutus, sillä sentraalisesti annettu glukagoni vähentää maksan glukoosintuotantoa ja parantaa glukoosinsietoa (5). Lisäksi glukagoni toimii kylläisyystekijänä: sen ruokahalua vähentävä vaikutus tunnistettiin jo kuusi vuosikymmentä sitten (6,7). Tämä ilmiö jäi kuitenkin vuosikausiksi paitsioon kylläisyystutkimuksessa.



**KUVA 1.** Preproglukagonista (aminohapot 1–160) syntyvät hormonit (9). Haimassa prohormonikonvertaasi 2:n (PK-2) toiminta johtaa glisentiininsukuisen haiman polypeptidin (glicentin-related pancreatic polypeptide, GRPP), glukagonin ja proglukagonifragmentin syntyyn. Suolistossa PK-1/3:n toiminta johtaa glisentiinin, GLP-1:n ja GLP-2:n syntyyn. Lisäksi plasmasta on tunnistettu useita glukagonivariantteja, joista proglukagoni 1-61 on tavallisin.

## Glukagonin erityis muualta kuin haimasta

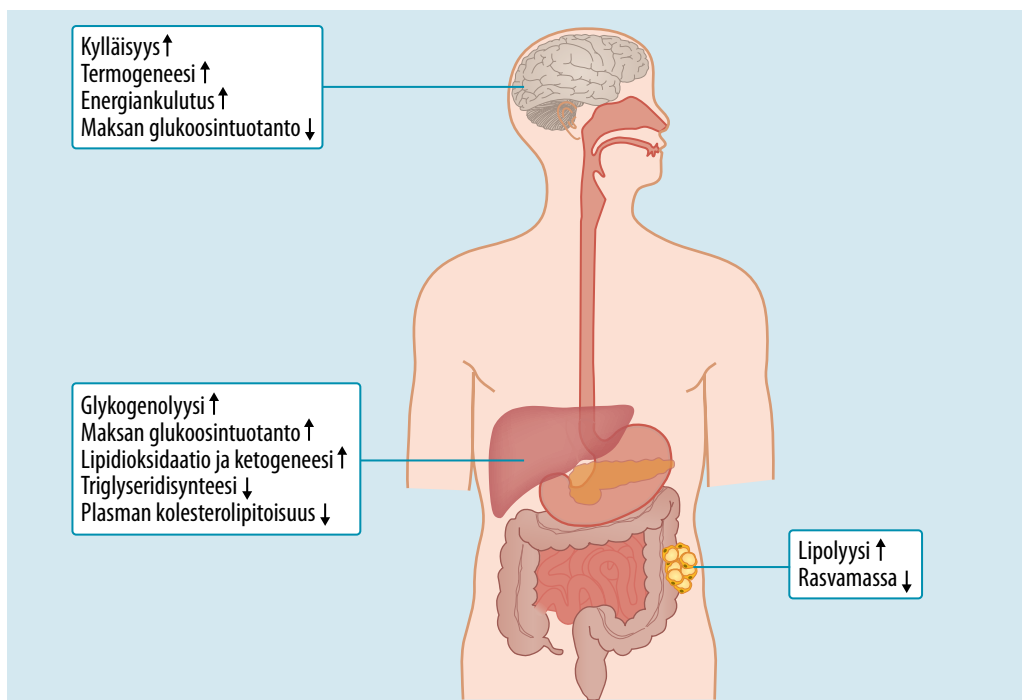
Glukagonia pidettiin pitkään pelkästään haimasta erittyvänä hormonina. Siitä, erittykö glukagonia myös haiman ulkopuolella, on väitely vuosia, ja tutkimustulokset aiheesta ovat olleet ristiriitaisia. Tämä johtuu osittain aiemmista menetelmällisistä ongelmista glukagonipitoisuuden mittaamisessa. Viimeaikainen tutkimusmenetelmien kehittyminen on mahdollistanut pienten glukagoninkaltaisten peptidien pitoisuuden tarkan mittaamisen.

Tanskalainen tutkimusryhmä on selvittänyt uudella, erittäin tarkalla analyysisysteemillä glukagonin mahdollista haimanulkopuolista eritystä. Tutkimukseen osallistui joukko potilaita, joiden haima oli poistettu kokonaan sairauden vuoksi. Koehenkilöt tutkittiin kahdesti. Ensimmäisellä tutkimuskäynnillä he ottivat glukosia suun kautta. Toisella tutkimuskäynnillä tutkijat infusoivat heihin suonensisäisesti sen verran glukosia kuin tarvittiin suurentamaan plasman glukosipitoisuus samaksi kuin se suureni suun kautta otetun glukosin myötä (8).

Haimanpoistopotilaiden plasman glukosipitoisuus oli odotetusti suurentunut ja diabeettinen. Verrokkeina toimineilla terveillä koehenkilöillä havaittiin klassinen inkretiini-

vaikutus, sillä insuliinineritystä heijastava C-peptidineritys oli huomattavasti suurempaa glukosin suun kautta ottamisen yhteydessä verrattuna suoneen antamiseen. Haimanpoistopotilaiden C-peptidiarvo ei ollut mitattavissa, mikä osoitti absoluuttisen insuliininpuutteen. Toinen osoitus haimanpoiston täydellisyydestä oli mittaamattoman pieni haiman polypeptidipitoisuus. Terveiden henkilöiden plasman glukagonipitoisuus pieneni glukosin suun kautta ottamisen jälkeen, ja sama havaittiin myös suoneen annetun glukosin infuusion jälkeen. Glukagonipitoisuus pieneni kuitenkin viipeellä glukosin suun kautta ottamisen jälkeen verrattuna suoneen antamiseen. Haimanpoistopotilaiden plasman glukagonipitoisuus oli mitattavissa, ja suonensisäinen glukosin infuusio pienensi nopeasti heidän glukagonipitoisuuttaan. Sen sijaan suun kautta otetun glukosin jälkeen haimanpoistopotilaiden plasman glukagonipitoisuus suureni huomattavaksi (8).

Tämä tutkimus osoittaa kiistattomasti, että ihmisellä 29 aminohaposta muodostuvaa glukagonia erittyy myös haiman ulkopuolella. Tutkimuksen perusteella haimanpoistopotilaiden glukagoninerityksestä vastaavaa kudosta ei voida kuitenkaan täsmällisesti paikantaa. Erilaiset vasteet suun kautta (glukagonipitoisuuden suureneminen) ja suonensisäisesti (pieneneminen) annettuun glukosiin viittaavat kuitenkin



**KUVA 2.** Glukagonin vaikutuksia eri elinryhmissä esimerkinomaisesti. Rasvasoluissa glukagoni lisää lipolyysiä stimuloimalla hormonisensiitiivisiä lipaasia. Maksan klassinen glukagonivaikutus on glykogenolyysin ja glukosintuotannon lisääntyminen, ja se toimii suojaimekanismina hypoglykemiaa vastaan. Glukagoni lisää maksassa myös lipidioksidatatiota ja ketogeneesiä sekä vähentää triglyseridisynteesiä. Glukagoni toimii sentraalisesti kylläisyystekijänä ja lisää energiankulutusta ja termogeneesiä. Lisäksi sentraalisesti annettu glukagoni vähentää maksan glukoosintuotantoa ja kohentaa koe-eläinten glukoosinsietoa (2,5). Akuutisti annettu glukagoni suurentaa plasman glukoosipitoisuutta, mitä hyödynnetään hypoglykemian ensiavussa. Kun otetaan huomioon glukagonin muut suotuisat metaboliset vaikutukset, kehitteillä olevat stabiilit glukagonireseptoriagonistit, joissa yhdistetään myös muiden suolistopeptidien (kuten GLP-1 ja GIP) reseptorien agonismi, tarjoavat aivan uudenlaisia mahdollisuuksia hoitaa lihavuutta ja tyyppin 2 diabetesta (2,3,32).

↑ = lisääntyminen, ↓ = väheneminen

siihen, että haiman ulkopuolella glukagonia erittyä maha-suolikanavasta. Hyperglukagoneminen vaste suun kautta otettuun glukoosiin näyttää vaikuttavan haimanpoistopotilaiden aterianjälkeiseen hyperglykemiaan (8).

## Hyperglukagonemian molekulaarinen heterogeenisuus

Uusimpia proteomisia tekniikoita hyödyntämällä ihmisen plasmasta on tunnistettu useita glukagonivariantteja. Näistä tavallisin on proglukagoni 1-61 (PG 1-61), jossa ovat mukana proglukagonimolekyylin aminohapot 1–61. PG 1-61 -pitoisuudet ovat suurentuneet munuaisten vajaatoiminnan, lihavuuden ja tyyppin 2 diabeteksen yhteydessä, mutta normaali-

painoisilla terveillä sen pitoisuudet ovat määrittärsajaa pienemmät (9). PG 1-61 -pitoisuudet pienenevät munuaisensiirron jälkeen, mikä viittaa siihen, että PG 1-61 eliminoituu munuaisten kautta. Tyyppin 2 diabeetikkojen PG 1-61 -pitoisuudet suurenevät aterian jälkeen. Rasvojen tai proteiinien nauttiminen suurentaa lihavien ihmisten PG 1-61 -pitoisuutta. In vitro- ja eläinkokeiden perusteella PG 1-61 vaikuttaa maksan glukoosintuotantoon ja haiman insuliinin eritykseen.

## Glukagonin kliininen käyttö

**Hypoglykemian ensiapuna** voidaan antaa glukagonia 1 mg lihakseen, mikäli suonihteyden avaamisessa on hankaluuksia (10). Glukagoni

mobilisoi maksasta glukoosia verenkiertoon stimuloimalla glykogenolyysiä. Vaikutus havaitaan yleensä kymmenen minuutin kuluessa ruiskeen antamisesta. Glukagonin vaikutus on siis liian hidas, jos potilas hypoglykemian seurauksena kouristelee tai on tajuton. Hypoglykemian vuoksi kouristelevalla tai tajuttomalla potilaalle annetaankin glukoosia suoneen. Suoniyhteyttä odotellessa glukoosia, esimerkiksi hunajaa, voidaan antaa suun limakalvolle. Hypoglykemioille alttiiden diabeetikoiden kannattaa pitää mukanaan glukagonikyniä ensiavuksi.

Glukagonia on testattu hypoglykemian ensiapuna myös nenään annettavana suihkeena. Tutkimuslaboratorion ulkopuolella arkiolosuhteissa toteutettuun tutkimukseen osallistui 69 tyyppin 1 diabeetikkoa, joilla esiintyi yhteensä 157 keskivaikeaa tai vaikeaa hypoglykemiaa. Lähes kaikkien osallistujien hypoglykemia korjaantui normaalisti 30 minuutin kuluessa glukagonin suihkuttamisesta nenään. Vakavan hypoglykemian koki seitsemän osallistujaa, ja he toipuivat 15 minuutin kuluessa glukagonin ottamisesta (11). Nasaalinen glukagoni vaikuttaa käyvältä vaihtoehdolta nykyään käytössä oleville lihakseen tai ihon alle ruiskutettaville glukagonikynille.

**Jatkuva glukagoni-infuusio hypoglykemian estossa.** Toistaiseksi vasta kongressi-abstraktina (American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, New Orleans, 2016) raportoidussa tutkimuksessa selvitettiin jatkuvan glukagoni-infuusion toimivuutta tyyppin 1 diabeetikon hypoglykemian estossa. Tutkimukseen oli rekrytoitu 22 aikuista tyyppin 1 diabeetikkoa, joiden hypoglykemiätuntemus oli heikentynyt. Interventioryhmässä koehenkilöt käyttivät viikon ajan jatkuvasti potilaan glukoosipitoisuutta sensoroivaa bihormonaalista pumpppua (ainoastaan glukagonikammio oli täytetty), joka annosteli pieniä glukagoniboluksia, mikäli jatkuva reaaliaikainen glukoosisensori havaitsi hypoglykemian. Potilaat käyttivät tavanomaiseen tapaan joko omaa insuliinipumppuaan tai insuliinimonipistoshoidoa. Tulokset olivat lupaavat, sillä interventioryhmässä aika, jonka potilaat joutuivat olemaan hypoglykemiassa (plasman glukoosipitoisuus alle 3,3 mmol/l), väheni 75 %. Vielä merkittä-

vämpää on se, että yölliset hypoglykemat vähenivät 91 %. Glukoosisensorointi paljasti, että glukagoniryhmässä keskimääräinen plasman glukoosipitoisuus ei eronnut lumeryhmästä (8,5 vs 8,4 mmol/l). Hoito oli hyvin siedetty (12).

**Glukagoni osana insuliinipumppuhoitoa.** Glukagoni-infuusiota on testattu myös osana samanaikaista insuliinipumppuhoitoa. Bihormonaalisella pumppusysteemillä (bioninen haima) on infusoitu sekä insuliinia että pieniä määriä glukagonia jatkuvan glukoosisensoroinnin perusteella automaattisesti mukautuvan algoritmin ohjaamana. Aiemmin menetelmää on käytetty lyhytkestoisesti osasto-olosuhteissa. Tutkimusryhmä testasi bionista haimaa viiden päivän ajan sairaalan ulkopuolella aikuisilla ja nuorilla tyyppin 1 diabeetikoilla. Vertailujakson aikana koehenkilöt käyttivät omaa insuliinipumppuaan. Hoito aloitettiin syöttämällä ainoastaan tietoa potilaan painosta. Algoritmiin ei syötetty tietoa potilaan aiemmasta insuliinihoidosta, vaan algoritmi alkoi automaattisesti säätää pumpun insuliiniannosta glukoosisensoroinnin ja ilmoitetun aterian (aamiainen, lounas tai päivällinen sekä tavanomaista pienempi, normaali tai suurempi ruokamäärä) perusteella. Bionisen haiman käyttö paransi selvästi keskimääräistä verensokeritasapainoa sekä vähensi aikuispotilaiden hypoglykemiajaksoja (13). Myös nuorten potilaiden verensokeritasapaino koheni.

Sama tutkimusryhmä julkaisi ensimmäiset tulokset bionisen haiman kotikäytöstä vuonna 2017. Kotioloissa 11 päivän ajan käytetty bioninen haima paransi verensokeritasapainon kontrollia ja vähensi aikuisten hypoglykemiajaksoja verrattuna tavanomaiseen insuliinipumppuhoitoon (14).

Tulokset bionisen haiman eli samanaikaisen insuliini- ja glukagoni-infuusion käytöstä tyyppin 1 diabeetikoiden hoidossa ovat erittäin lupaavia. Yksi kehitystyön ongelma on ollut käytettävissä olevan glukagonin huono säilyvyys: glukagonisäiliö on jouduttu täyttämään päivittäin tuoreella glukagoniliuoksella. Tulevaisuudessa bioninen haima hyödyttäneee erityisesti niitä tyyppin 1 diabeetikoita, joiden glukoosipitoisuuden päivittäinen vaihtelu on suurta ja joilla esiintyy usein hypoglykemiajaksoja.

## Glukagoni ja diabeettisen ketoasidoosin patogeneesi

Ketoosi syntyy tilanteessa, jossa rasvahappojen hapettuminen vastaa pääosin energiantuotannosta. Diabeettisessa ketoasidoosissa absoluuttinen insuliininpuute johtaa lipolyysin kiihtymiseen ja lisääntyneeseen vapaiden rasvahappojen tarjontaan maksaan. Suurentunut glukagonipitoisuus edistää rasvahappojen hapettumista ja ketoaineiden syntyä (15). Koe-eläintutkimuksissa insuliinipuutteisille hiirille, joiden beetasolut on lääkkeellisesti tuhottu, ei kehity diabeettista ketoasidoosia (tai hyperglykemiaa), jos glukagonivaikutus on estetty (16). Tämä viittaa siihen, että insuliininpuutteen lisäksi suurentunut glukagonipitoisuus on hyvin merkittävä tekijä diabeettisen ketoasidoosin synnyssä.

### SGLT2:n estäjien käyttö ja euglykeemisen diabeettisen ketoasidoosin riski

Tyypin 2 diabeteksen hoitoon uutena ryhmänä tulleet natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT-2) estäjät lisäävät glukosuriaa, jolloin hoidettujen potilaiden plasman glukosi- ja insuliinipitoisuudet pienenevät. SGLT2:n estäjiä käyttävien plasman glukagonipitoisuus suurenee, jolloin niin endogeeninen glukosintuotanto, lipolyysi, lipidioksidaatio kuin ketogeneesikin lisääntyvät (17). SGLT2:n eston vaikutus glukagonineritykseen näyttää tapahtuvan suoraan haimassa, sillä SGLT2-proteiini ilmenee proksimaalisen munuaistiehyen lisäksi myös haiman alfasoluissa. Alfasolujen SGLT2:n estämisen dapagliflotsiinilla on osoitettu lisäävän glukagonineritystä (18).

SGLT2:n estäjien käytön yhteydessä on kuvattu harvinaisena euglykeeminen diabeettinen ketoasidoosi. Siinä plasman glukosipitoisuus ei ole välttämättä merkittävästi suurentunut. Ilmiön taustalla voivat olla SGLT2:n estäjiin liittyvät plasman glukagonipitoisuuden suureminen, ketogeneesin lisääntyminen ja plasman määrän väheneminen. Euglykeemistä diabeettista ketoasidoosia on esiintynyt SGLT2:n estäjiä saaneilla tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoilla.

### Ydinasiat

- ▶ Glukagoni on insuliinin vastavaikuttajahormoni, jota käytetään ensiapuna hypoglykemian hoidossa.
- ▶ Tyypin 1 diabeetikkojen hoito yhtäaikaisella glukagoni- ja insuliinipumpulla (bioninen haima) parantaa verensokeritasapainoa ja vähentää hypoglykemioita.
- ▶ SGLT2:n estäjät lisäävät glukagonipitoisuutta ja ketogeneesiä, mikä voi selittää tähän lääkeryhmään liittyvän harvinaisen euglykeemisen diabeettisen ketoasidoosin myös tyypin 2 diabeetikoilla.
- ▶ Glukagonin vaikutusta estäviä molekyylejä on tutkittu tyypin 2 diabeteksen hoidon osana.
- ▶ Uutena lääkeryhmänä kehitteillä on molekyylejä, joissa glukagonireseptoriagonismia yhdistetään esimerkiksi GLP-1- ja GLP-reseptorien agonismiin.

Merkittävän hyperglykemian puuttuminen johti siihen, että ketoasidoosin tunnistaminen viivästyi, ja kliinisesti tilanne on ollut vaikea. Potilaat reagoivat nesteytykseen, hiilihydraattien antamiseen ja insuliinihoitoon, mutta kuolemantapauksiakin on kuvattu (19–21).

Mahdollisia diabeettisen ketoasidoosin kehittymisen riskitekijöitä SGLT2:n estäjien käytön yhteydessä ovat olleet samanaikainen akuutti sairaus, ruokailun (erityisesti hiilihydraattien saannin) ja juomisen vähentyminen, alkoholin käyttö ja insuliinihoitoisten potilaiden insuliiniannosten pienentyminen (15,21). Komplikaatioiden estämiseksi potilasohjaus on keskeistä. Hoito SGLT2:n estäjällä kannattaa keskeyttää akuutin sairauden ajaksi tai jos potilas joutuu leikkaukseen. Potilaan hyperglykemiaa hallitaan tarvittaessa insuliinihoidolla. Potilaat kannattaa myös ohjeistaa seuraamaan plasman ketoainepitoisuuksiaan käyttöön soveltuvalla pikamittarilla.

## Hyperglykemian hoidon kohde

Glukagonipitoisuus on suurentunut kaikissa tunnetuissa diabetesmuodoissa (22). Koe-eläinmalleissa diabeteksen kehittyminen on pystytty estämään, jos glukagonivaikutus puuttuu. Esimerkiksi streptotsotosiini aiheuttaa lähes täydellisen beetasolutuhoon ja sen myötä insuliinipuutosdiabeteksen. Jos beetasolut tuhoataan streptotsotosiinilla glukagonireseptorin osalta poistogeenisellä hiirellä, diabetesta ei kehity. Glukagonireseptorin ohimenevä ilmentyminen adenovirusvektorivälitteisesti taas johtaa näiden eläinten hyperglykemiaan, joka lieventyy, kun glukagonireseptorin ilmeneminen spontaanisti vähenee (22). Leptiiniresistentillä ja lihavalla diabeettisella *db/db*-hiirellä on huomattava hyperinsulinemia ja hyperglykemia, ja malli muistuttaakin insuliiniresistenttiä tyyppin 2 diabeetikkoa. Jos *db/db*-hiiri risteytetään glukagonireseptoripuutteisen hiiren kanssa, risteytetty hiiri on normoglykeeminen ja sen insuliinipitoisuus on normaali. Glukagonireseptorin toiminnan estäminen vasta-aineella normalisoi glykemian niin tyyppin 1 kuin tyyppin 2 diabeteksenkin hiirimalleissa (22).

## Glukagoniantagonismi tyyppin 2 diabeteksen hoidossa

Glukagoniin vaikuttavat toimenpiteet ovat olleet vilkkaan kliinisen tutkimuksen kohteena edellä kuvatun lupaavan prekliinisen datan ja tyyppin 2 diabeteksen yhteydessä suurentuneen glukagonipitoisuuden myötä. Esimerkkinä jo käytössä olevista tyyppin 2 diabeteksen hoidoista ovat inkretiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineryhmät, inkretiinitehosteet sekä GLP-1-analogit, jotka lisäävät glukoosista riippuvaisista insuliinineritystä beetasoluista ja vähentävät glukagonineritystä alfasoluista (23).

Myös suora glukagonireseptorin antagonismia on selvitetty tyyppin 2 diabeetikoita tutkimalla (24,25). Hoidettujen potilaiden veren glukoosin paastoarvo sekä aterianjälkeinen glukoosiarvo pienenevät annoksen mukaan lyhyessä 2–4 viikon mittaisessa tutkimuksessa (25).

Laajimmassa ja pisimmässä raportoidussa kliinisessä tutkimuksessa suun kautta kerran

päivässä otettu pienimolekyylinen glukagonireseptoriantagonisti vaikutti myönteisesti verensokeritasapainoon annoksesta riippuvalla tavalla 24 viikon hoidon aikana. Hypoglykemia-riskiä ei havaittu (24).

Glukagonireseptoriantagonismin haittavaikutuksena on ilmennyt LDL-kolesterolipitoisuuden ja maksa-arvojen suurentumista. Myös verenpaineen nousua on kuvattu (24–26). Maksa-arvojen suurenemisen on epäilty liittyvän rasvamaksan kehittymiseen. Myös mahdollisia poikkeamia maksan glykokeeninvarastoinnissa on esitetty syyksi (4). Kun nämä mahdollisesti kliinisesti merkittävät haittavaikutukset otetaan huomioon, tämän lääkeryhmän jatkokehityksen tulevaisuus ei vaikuta erityisen lupaavalta.

## FGF21 välittää glukagonin vaikutuksia

Fibroblastikasvutekijä 21:llä (FGF-21) on tärkeä merkitys glukoosi- ja rasva-aineenvaihdunnan säätelyssä (27). Glukagonireseptoriantagonismi lisää FGF-21:n eritystä maksasoluviljelmässä, ja glukagoni-infuusio lisää plasman FGF-21-pitoisuutta myös terveillä lihavilla miehillä. Glukagonireseptorin aktivaatio pienentää hiirten kolesterolipitoisuutta, lisää energiankulutusta ja estää ruokavalioista johtuvaa painon lisääntymistä. Näitä vaikutuksia ei todeta FGF-21-poistogeenisellä eläimellä (28). FGF-21 näyttääkin välittävän ainakin osan glukagonin metabolisista vaikutuksista.

## Useampien reseptorien samanaikainen aktivaatio hoitokohteena

Proglukagonigeeni sisältää glukagonin lisäksi sekvenssit muille suolistopeptideille, esimerkiksi GLP-1:lle ja GLP-2:lle (2). Glukagoni- ja GLP-1-reseptorit ovat sukua toisilleen rakenteellisesti (29). Fysiologisesti glukagonilla ja GLP-1:llä on toisilleen vastakkaisia vaikutuksia plasman glukoosiin. Glukagoni suurentaa glukoosipitoisuutta, kun taas suoliston L-soluista erittyvä inkretiinihormoni GLP-1 pienentää plasman glukoosipitoisuutta stimuloimalla in-



suliinineritystä glukoosista riippuvalla tavalla. Toisaalta glukagonilla on huomattava lipolyytinen vaikutus. Yhdistämällä näiden molempien suolistohormonien vaikutus voidaan mahdollisesti saavuttaa suurempia metabolisia etuja verrattuna yksilääkehoitoon.

**Glukagoni-GLP-1-koagonistin** ajatusta on testattu kehittämällä peptidejä, joilla ilmenee sekä glukagonireseptorin että GLP-1-reseptorin agonismia. Glukagoni- ja GLP-1-koagonistit olivat erittäin tehokkaita hoidettaessa ruokavaliolla lihotettuja hiiriä. Kuukauden koagonistihoido vähensi hiirten painoa ja rasvamassaa sekä paransi niiden insuliiniherkkyyttä ja glukoosinsietoa (30). Glukagoni-GLP-1-koagonismi ei vaikuttanut kumulatiiviseen ravinnonsaantiin eikä hiirten fyysiseen aktiivisuuteen. Sen sijaan hiirten energiankulutus ja lipidioksidatio lisääntyi. Hoito koagonistilla vähensi huomattavasti maksan rasvoittumista. GLP-1-reseptorin osalta poistogeenisen hiiren hoito koagonistilla paljasti, että koagonistin GLP-1-osa tarvitaan suojaamaan glukagonin indusoimalta hyperglykemialta (30).

**GIP-GLP-1-koagonisti.** On kehitetty myös peptidi, jolla on koagonismia GLP-1:n ja GIP:n reseptorien osalta. GIP on ohutsuolen K-soluista erittyvä inkretiinihormoni, joka GLP-1:n lailla lisää insuliinineritystä glukoosista riippuvaisesti. Eläinkokeissa tämä koagonisti oli teholtaan parempi insulिनotrooppinen ja hyperglykemialääke kuin selektiivinen GLP-1-agonisti. Koagonisti lisää glukoosin stimuloimaa insuliinineritystä myös terveillä koehenkilöillä. Kuuden viikon hoito GIP-GLP-1-koagonistilla paransi 53 tyypin 2 diabeetikon HbA<sub>1c</sub>-arvoa annoksesta riippuvalla tavalla (31).

**Glukagoni-GIP-GLP-1-triagonisti.** Edellä mainittujen lupaavien koagonistitutkimusten jälkeen raportoitiin sekä glukagonireseptoria että GLP-1- ja GIP-reseptoreja aktivoiva triagonisti (32). Koe-eläintutkimuksissa triagonisti vähensi painoa voimakkaammin kuin GIP-GLP-1-koagonisti. Triagonisti vähensi glukoosipitoisuutta yhtä tehokkaasti kuin GIP-GLP-1-koagonisti mutta pienensi plasman insuliinipitoisuuksia sitä enemmän, mikä viittaa siihen, että triagonisti lisäsi koe-eläinten insuliiniherkkyyttä huomattavasti enemmän kuin koagonisti. Triagonistin vaikutus maksakudoksen rasvapitoisuuden vähentäjänäkin oli tehokkaampi (32).

## Lopuksi

Proglukagonigeenin tuotteista GLP-1 on kiistatta lunastanut asemansa tyypin 2 diabeteksen hoidossa. Perustutkimus on nyt paljastanut saman geenin muiden tuotteiden sekä muiden inkretiinihormonien fysiologisen merkityksen aineenvaihdunnan säätelyssä. Glukagoni-GIP-GLP-1-reseptoritriagonisti vaikuttaa edullisesti kaikkiin niihin metabolisiin osatekijöihin, jotka ovat häiriytyneet insuliiniresistenssin ja tyypin 2 diabeteksen yhteydessä. Tarvitaan kuitenkin runsaasti kliinistä tutkimusta sekä riittävän pitkä seuranta-aika paljastamaan, täytävätkö tämän ryhmän molekyylit prekliinisten tulosten herättämät suuret toiveet. Onnistuessaan lääkeaineryhmä on tervetullut lisä yhä laajenevaan valikoimaan erilaisia tyypin 2 diabeteksen lääkkeitä ja helpottaa valitsemaan kullekin potilaalle yksilöllisesti sopivan hoitomuodon. ■

HEIKKI KOISTINEN, sisätautiopin dosentti, kliininen opettaja, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri  
Helsingin yliopisto ja HYKS, sisätaudit ja kuntoutus  
Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva

### SIDONNAISUUDET

Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Duodecim, Novo Nordisk), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, MSD, Ipsen)



## KIRJALLISUUTTA

- Valverde I. An overview of glucagon research. *Diabetologia* 2016;59:1364–6.
- Habegger KM, Heppner KM, Geary N, ym. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:689–97.
- Sadry SA, Drucker DJ. Emerging combinatorial hormone therapies for the treatment of obesity and T2DM. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:425–33.
- Pearson MJ, Unger RH, Holland WL. Clinical trials, triumphs, and tribulations of glucagon receptor antagonists. *Diabetes Care* 2016;39:1075–7.
- Mighi PI, Yue JTY, Filippi BM, ym. Hypothalamic glucagon signaling inhibits hepatic glucose production. *Nat Med* 2013;19:766–72.
- Schulman JL, Carleton JL, Whitney G, ym. Effect of glucagon on food intake and body weight in man. *J Appl Physiol* 1957;11:419–21.
- Penick SB, Hinkle LEJ, Paulsen EG. Depression of food intake induced in healthy subjects by glucagon. *N Engl J Med* 1961;264:893–7.
- Lund A, Bagger JI, Wewer Albrechtsen NJ, ym. Evidence of extrapancreatic glucagon secretion in man. *Diabetes* 2016;65:585–97.
- Wewer Albrechtsen NJ, Kuhre RE, Hornburg D, ym. Circulating glucagon 1–61 regulates blood glucose by increasing insulin secretion and hepatic glucose production. *Cell Rep* 2017;21:1452–60.
- Tuomi T. Hypoglykemia. Kirjassa: Mäkitjärvi M, Harjola VP, Päivä H, ym, toim. *Akuutihoito-opas. 19. painos.* Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016m s. 409–11.
- Sequist ER, Dulude H, Zhang XM, ym. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1316–20.
- Balliro C, Ekhlaspour L, Elkhatab F, ym. Closed-loop glucagon administration for the automated prevention and treatment of hypoglycemia in type 1 diabetes. ADA Presidents oral session 2016.
- Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, ym. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313–25.
- El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, ym. Home use of a bi-hormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet* 2017;389:369–80.
- Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638–42.
- Lee Y, Berglund ED, Wang M-Y, ym. Metabolic manifestations of insulin deficiency do not occur without glucagon action. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:14972–6.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, ym. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016;65:1190–5.
- Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, ym. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015;21:512–7.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, ym. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687–93.
- Erundu N, Desai M, Ways K, ym. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care* 2015;38:1680–6.
- Meyer EJ, Gabb G, Jesudason D. SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a South Australian clinical case series and Australian spontaneous adverse event notifications. *Diabetes Care* 2018;41:e47–9.
- Lee YH, Wang MY, Yu XX, ym. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia* 2016;59:1372–5.
- Eriksson J. Miten valitsen diabeteslääkkeitä? *Duodecim* 2007;123:1475–84.
- Kazda CM, Ding Y, Kelly RP, ym. Evaluation of efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist LY2409021 in patients with type 2 diabetes: 12- and 24-week phase 2 studies. *Diabetes Care* 2016;39:1241–9.
- Kazierad DJ, Bergman A, Tan B, ym. Effects of multiple ascending doses of the glucagon receptor antagonist PF-06291874 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:795–802.
- Kelly RP, Garhyan P, Raddad E, ym. Short-term administration of the glucagon receptor antagonist LY2409021 lowers blood glucose in healthy people and in those with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:414–22.
- Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, ym. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005;115:1627–35.
- Habegger KM, Stemmer K, Cheng C, ym. Fibroblast growth factor 21 mediates specific glucagon actions. *Diabetes* 2013;62:1453–63.
- Hjorth SA, Adelhorst K, Pedersen BB, ym. Glucagon and glucagon-like peptide 1: selective receptor recognition via distinct peptide epitopes. *J Biol Chem* 1994;269:3021–4.
- Day JW, Ottaway N, Patterson JT, ym. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol* 2009;5:749–57.
- Finan B, Ma T, Ottaway N, ym. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med* 2013;5. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007218.
- Finan B, Yang B, Ottaway N, ym. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015;21:27–36.

## SUMMARY

### Glucagon – a forgotten pancreatic hormone

Glucagon is a hormone secreted mainly from pancreatic alpha cells. Due to its counterregulatory effects to insulin, it is clinically used as first aid for hypoglycaemia. Plasma glucagon concentrations are elevated in all forms of diabetes, and thus molecules that reduce glucagon concentrations or inhibit glucagon action have been in development to treat type 2 diabetic (T2D) patients. In addition to glucoregulation, glucagon has profound effects on lipid metabolism, energy expenditure and satiety. Novel interventions combine glucagon receptor with, for example, GLP1 and GIP receptor. Preclinical data on these multiagonists are highly promising, and these novel multiagonists may provide much needed new opportunities to treat metabolic diseases such as obesity and T2D.